N° 14 5

SUR LES

COMPOSÉS PURIQUES DE L'ORGANISME



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

le 22 décembre 1906

PAR

EUGÈNE CABANNES

Né le 24 octobre 1868, à Argelliers (Aude)

Pharmacien de 1re classe

Lauréat de la Faculté de Médecine, Prix Swiecicki (Concours 1905)

Lauréat de l'Ecole supérieure de Pharmacie (Concours 1893)

Ancien préparateur à l'Ecole supérieure de Pharmacie

Ancien interne des Hôpitaux (Concours 1894)

Ancien interne de la Clinique des maladies mentales et nerveuses (Concours 1904)

Ancien aide préparateur à l'Institut de Biologie de la Faculté de Médecine (Concours 1903)

Ancien pharmacien des hôpitaux de Montpellier (1893)

Membre de la Société chimique de Paris

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GROLLIER, ALFRED DUPUY SUCCESSEUR

Boulevard du Peyrou, 7

1906

A MON EXCELLENT MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIRET

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES

A MES AMIS

E. CABANNES.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, ce sera pour nous un vif plaisir que celui de remercier nos maîtres pour leur enseignement.

Nous adressons l'hommage de notre profonde gratitude à M. le professeur Gilis qui a bien voulu au début de nos études anatomiques spécialement s'intéresser à notre travail.

Que M. le professeur Moitessier, de l'Ecole de Marseille, dont nous avons été le préparateur, veuille bien penser que nous ne l'avons jamais oublié.

Un souvenir qui nous est encore cher est celui de M. le professeur Ardin-Delteil, de l'Ecole d'Alger, qui était pour nous un ami avant d'être un maître et que nous devons spécialement remercier de notre préparation au concours d'Internat.

Que M. le professeur Sarda, dont nous avons toujours suivi les excellentes leçons, soit remercié pour l'estime qu'il a toujours montré vis-à-vis de nous et de la bienveillance qu'il nous accorde en siégeant à notre thèse.

L'acide urique tout d'abord, en occupant les valences laissées libres dans le premier corps :

$$
\begin{array}{lllll}
\text{H Az} & — & \text{CO} & & \\
| & & | & & \\
\text{OC} & & \text{C} & — \text{Az H} \diagdown & \\
| & & \| & & \rangle\ \text{CO} \\
\text{H Az} & — & \text{C} & — \text{Az H} // &
\end{array}
$$

Il a suffi, dès lors, de remplacer les hydrogènes par des radicaux multiples CH^3, AzH^2 pour avoir tous les corps de la série.

L'hypoxanthine ou 6 oxypurine :

$$
\begin{array}{lllll}
\text{H Az} & — & \text{CO} & & \\
| & & | & & \\
\text{HC} & & \text{C} & — \text{Az H} \diagdown & \\
\| & & \| & & \rangle\ \text{CH} \\
\text{Az} & — & \text{C} & — \text{Az} \quad // &
\end{array}
$$

La xanthine ou dioxypurine :

$$
\begin{array}{lllll}
\text{H Az} & — & \text{CO} & & \\
| & & | & & \\
\text{OC} & & \text{C} & — \text{Az H} \diagdown & \\
| & & \| & & \rangle\ \text{CH} \\
\text{H Az} & — & \text{C} & — \text{Az} \quad // &
\end{array}
$$

En remplaçant un oxygène par le radical monovalent AzH^2, on obtient une amino-purine, l'adénine :

$$
\begin{array}{lllll}
\text{Az} & = & \text{C Az H}^2 & & \\
| & & | & & \\
\text{HC} & & \text{C} & — \text{Az H} \diagdown & \\
\| & & \| & & \rangle\ \text{CH} \\
\text{Az} & — & \text{C} & — \text{Az} \quad // &
\end{array}
$$

La guanine enfin est une amino-oxypurine :

$$\begin{array}{lllll} H\,Az & — CO & & & \\ | & \;| & & & \\ H^2\,Az\,C & \;C & — Az\,H & \diagdown & \\ \| & \;\| & & & CH \\ Az & — C & — Az & /\!\!/ & \end{array}$$

Tels sont les corps les plus importants de l'organisme animal.

La chimie décrit un grand nombre de dérivés de la purine d'autant plus abondants que les radicaux qu'on peut substituer dans ce noyau sont nombreux.

Horbaczewski a donné de l'acide urique de remarquables synthèses, qui éclairent beaucoup l'origine de ce corps dans l'organisme.

Il est de ces synthèses qui n'intéressent pas le physiologiste parce qu'elles partent de corps inconnus dans l'organisme. Nous n'en citerons qu'une qui a été obtenue à l'aide de corps qui se trouvent normalement chez l'homme et les animaux.

Cette synthèse consiste dans la fusion de l'urée avec l'amide trichlorolactique.

Un composé de ce genre ne peut guère exister dans l'organisme, mais l'acide lactique est abondament répandu dans l'appareil digestif : il doit exister même combiné à d'autres corps qui nous sont inconnus. Si donc l'amide trichloro-lactique n'existe pas, un corps voisin peut bien exister.

Dans une première phase l'amide trichloro-lactique réagissant sur une molécule d'urée donne un acide dichloré :

$$CO\begin{cases} Az\,H\,H \\ Az\,H\,H \end{cases} + \begin{array}{l} CO\,AzH^2 \\ | \\ CH\,OH \\ | \\ C\,Cl^3 \end{array} = CO\begin{cases} Az\,H — CO \\ \qquad\quad\;\; | \\ \qquad\quad CH\,OH \\ \qquad\quad\;\; | \\ Az\,H — C\,Cl^2 \end{cases} + Az\,H^4\,Cl$$

Dans la deuxième phase une deuxième molécule d'urée réagissant sur l'uréide formé donne le diuréide :

$$CO \left\langle \begin{array}{l} \text{Az H} - \text{CO} \\ \qquad\quad | \\ \qquad\quad \text{CH OH} \\ \qquad\quad | \\ \text{Az H} - \text{C Cl}^2 \end{array} \right. + CO \left\langle \begin{array}{l} \text{Az H}^2 \\ \\ \text{Az H}^2 \end{array} \right. = \begin{array}{lll} \text{Az H} - & \text{CO} & \\ | & | & \\ \text{CO} & \text{C} & - \text{Az H} \\ | & | & \\ \text{Az H} - & \text{C Cl} & - \text{Az H} \end{array} \Bigg\rangle CO + H$$

Enfin ce diuréide élimine une molécule d'HCl entre les molécules 4 et 5 et donne l'acide urique :

$$\begin{array}{lll} \text{H Az} - & \text{CO} & \\ | & | & \\ \text{OC} & \text{C} & - \text{Az H} \\ | & | & \\ \text{H Az} - & \text{C Cl} & - \text{Az H} \end{array} \Bigg\rangle CO = \text{H Cl} + \begin{array}{lll} \text{H Az} - & \text{CO} & \\ | & | & \\ \text{OC} & \text{C} & - \text{Az H} \\ | & \| & \\ \text{H Az} - & \text{C} & - \text{Az H} \end{array} \Bigg\rangle CO$$

Acide urique.

Telle est — au point de vue biologique du moins — la synthèse remarquable du plus important des corps puriques : l'acide urique.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

Plusieurs théories existent dans l'état actuel, cherchant à expliquer l'origine des corps puriques dans l'organisme animal. Ce sont :

Ire théorie. — Les corps puriques constituent un stade dans la désassimilation des matières albuminoïdes.

IIe théorie. — Les corps puriques constituent le résidu de la désassimilation de quelques aliments de constitution spéciale, qui, tous, contiennent ces corps puriques dans leur noyau.

IIIe théorie. — Les corps puriques proviennent de la destruction des tissus riches en nucléines.

Nous allons, successivement, passer en revue ces trois théories.

I

Sommaire : Les bases puriques proviennent d'une désassimilation incomplète de nos aliments. Les recherches chimiques paraissant démontrer :

1° Qu'on peut obtenir les corps puriques en partant de certains aliments, surtout les albuminoïdes ;

2° Que ces corps puriques peuvent, à leur tour, sous certaines conditions, donner des produits de décomposition multiples et dont le plus important est l'urée;

3° Qu'en conséquence les corps puriques paraissent bien être des produits de transition.

Enfin, cette théorie paraît, jusqu'à un certain point, confirmée par la clinique, qui admet que chaque fois que l'urée, terme de la désassimilation parfaite, augmente ou diminue, les corps puriques diminuent ou augmentent.

I

Obtention des bases puriques

a) aux dépens des aliments albuminoïdes ;
b) aux dépens de leurs produits immédiats de transformation.

Salomon constata que la fermentation pancréatique de la fibrine, fournit, indépendamment de la leucine et de la tyro-

sine, de petites quantités d'hypoxanthine et probablement de xanthine. En collaboration avec Krause, le même auteur remarqua que dans la transformation de la fibrine en syntonine, sous l'influence de l'acide chlorhydrique étendu, apparaissait de l'hypoxanthine en petite quantité. Voilà donc acquise la certitude d'obtenir des corps puriques en partant d'un aliment. Nous pouvons, à la rigueur, considérer la glycérine comme un aliment; dès lors, nous pouvons, à cette place, citer les expériences d'Horbaczewski et Kanera. Ces auteurs constatent que la glycérine, absorbée comme aliment, augmente la quantité d'acide urique produite par l'organisme, à la condition qu'elle soit prise en nature et non en combinaison avec les acides gras. Les graisses neutres ne produisent pas ce résultat. Sans nier que c'est surtout sous cette dernière forme que se produit l'absorption de la glycérine, le fait avancé par Horbaczewski ne nous paraît pas moins intéressant; il démontre que cette substance alimentaire intervient dans la formation des corps puriques. Mais c'est surtout aux dépens des produits de transformation des substances albuminoïdes que paraissent se former les corps puriques. Ici se placent, tout naturellement, les remarquables synthèses effectuées par Horbaczewski. On sait qu'elles sont multiples, mais quelques-unes du moins ont été réalisées en partant de corps qu'on chercherait vainement dans l'organisme animal; aussi, n'est-ce pas de celles-là que nous voulons parler, puisqu'elles n'ont aucun intérêt purement chimique. Mais nous rappellerons brièvement que Horbaczewski a opéré la synthèse du plus important des corps puriques, l'acide urique, en partant du glycocolle et de l'urée, de l'acide trichlorolactique et de l'urée, de la méthylhydantoïne et de l'urée. En rapprochant ces procédés de synthèse des expériences de Minkowski qui a constaté que l'extirpation du foie provoque chez l'oie une diminution de l'acide urique,

en même temps qu'une augmentation de l'acide lactique et de l'ammoniaque, en les rapprochant également des expériences de Horbaczewski et Kanera sur l'augmentation de l'acide urique dans l'urine à la suite d'ingestion de glycérine, l'auteur arrive à cette hypothèse que l'acide urique pourrait bien prendre naissance dans l'organisme aux dépens de l'acide lactique et de l'ammoniaque ou bien aux dépens de la glycérine, de l'urée et de l'ammoniaque.

Enfin, de nombreux auteurs, Miescher, Piccard entre autres, ont cherché les relations qui pouvaient exister entre les corps puriques et les protamines, qui, on ne l'ignore pas, constituent la charpente de toute substance albuminoïde. P. Balke conclut de ses recherches qu'il doit exister une certaine relation entre ces corps et les composés xanthiques.

Nous pouvons donc dire que les recherches entreprises jusqu'à ce jour paraissent dévoiler les rapports assez intimes unissant matières albuminoïdes et corps xanthiques.

II

Transformations des bases xanthiques

Il paraît encore mieux démontré que les corps puriques se décomposent à leur tour en produits plus simples dont le plus important est l'urée. Du reste, ce que nous en avons dit dans le chapitre précédent nous le faisait prévoir.

Tout d'abord, il est facile d'obtenir *in vitro*, la décomposition de l'acide urique et des autres composés xanthiques. Il suffit de faire agir des oxydants quelque peu énergiques : Cl. Br. I. pour constater la production d'urée à leurs dépens. Ce

ne sont là, du reste, que des propriétés générales. Berthelot et André ont, *d'un autre côté*, obtenu, en traitant l'acide urique par HCl au 1/10, un peu d'ammoniaque correspondant à 1/100 de l'azote total.

Les physiologistes, de leur côté, ont noté des résultats intéressants.

Chassevant et Richet ont constaté que le foie est susceptible de former de l'urée aux dépens des urates.

Ascoli irrigue le foie extirpé du chien avec du sang défibriné saturé d'acide urique, et constate la disparition d'une notable quantité de ce principe.

Frerichs et Wœhler ont constaté que l'acide urique ingéré dans l'économie y subit une oxydation profonde et qu'il fournit de l'urée et de l'acide oxalique ; ils n'ont pas constaté la formation d'allantoïne, celle-ci subissant sans doute elle-même une oxydation. Neubaver était arrivé à peu près au même résultat ; il n'avait pas trouvé d'oxalates dans l'urine, l'acide oxalique se transformant probablement en Co^2.

Zabelin répéta les expériences de ces chimistes et il trouva que tout l'acide urique se transformait en urée, et qu'il n'y avait pas habituellement formation d'oxalate de chaux. L'augmentation de l'urée dans les urines se manifestait immédiatement après l'injection d'acide urique et elle se prolongeait pendant plusieurs jours. Il n'y avait pas production d'allantoïne.

Pour Wiener, la décomposition de l'acide urique chez le lapin, s'effectuerait par production d'urée et de glycocolle, lequel, peut être transformé à son tour, en urée par le foie.

Enfin, Jolles, de son côté, a pu obtenir de l'urée en oxydant les composés xanthiques. Ajoutons que les résultats de ses expériences ont été très discutés.

Ainsi, on arrive à démontrer la destruction systématique des corps puriques au fur et à mesure de leur formation. Ce

qu'il en reste chez le mammifère, du moins, n'en est qu'une minime partie. Le reste se détruit, se dédouble par oxydations successives, démontrées *in vitro*, et à l'aide de circulations artificielles.

Le résidu varie fort peu ; c'est la plupart du temps de l'urée ou des bases oxaluriques dont le terme ultime aboutit toujours à l'urée.

III

Les transformations successives des bases puriques

Après avoir envisagé les conclusions qui découlent des travaux précédents, on comprend que la théorie clinique de l'origine des bases xanthiques n'ait rien d'exagéré. Du moment qu'on peut *in vitro* démontrer les parents chimiques de ces corps, on peut à la rigueur admettre qu'il n'en soit pas autrement dans l'organisme. A vrai dire, à l'encontre de cette théorie, une seule objection pourrait être soulevée : on pourrait objecter que les phénomènes d'oxydation ci-dessus mentionnés ont demandé des agents particulièrement énergiques dont la cellule animale ne dispose pas. Mais à l'heure actuelle une telle objection a vécu. Les travaux remarquables de Gautier ont en effet prouvé que cette cellule était capable de toutes les énergies, d'accomplir toutes les transformations, sans la moindre difficulté.

La clinique a observé qu'un certain nombre de maladies s'accompagnaient de modifications parallèles et inverses de l'urée et de l'acide urique, et c'est elle, il faut le reconnaître

qui a donné à la théorie qui nous occupe en ce moment sa plus grande valeur. « Le degré de perfection de la nutrition, dit Bouchard, est en rapport avec le degré de désassimilation de l'albumine vivante du corps,c'est-à-dire que cette albumine qui, dans les cellules, est matière figurée, active et vivante, qui élabore,assimile et désassimile, et qui s'y détruit constamment, se renouvelant de même. Aussi, lorsqu'on veut mesurer l'intensité de la vie, c'est la destruction de cette albumine qu'il faut considérer. L'urée est la forme excrémentielle la plus parfaite de l'albumine : plus sa proportion dans l'azote urinaire sera considérable, laissant ainsi place à une moins grande quantité de corps azotés incomplètement désassimilés, et plus le travail de la cellule sera parfait, plus la nutrition sera complète. » Les composés xanthiques,comparés à l'azote total,mesurent donc,d'après Bouchard l'intensité du travail cellulaire.

Et c'est en partant de ces vues, que cet auteur a expliqué la pathogénie d'un grand nombre de maladies qu'on a classées sous le nom de maladies par ralentissement de la nutrition. De ce nombre seraient : la goutte, le rhumatisme articulaire aigu et chronique ; on a réuni, un certain nombre de symptômes et on a même trouvé une diathèse nouvelle, la diathèse urique ou l'arthritisme.

Il faut reconnaître qu'ici encore les faits sont venus corroborer la théorie. Dans la goutte, par exemple, on a constaté l'élimination d'une quantité considérable de corps xanthiques par les urines, en même temps que la présence d'acide urique abondant dans le sang. De plus, l'étiologie est venue démontrer que la goutte se déclare de préférence chez les individus gros mangeurs, se nourrissant surtout d'aliments

très azotés (1), mais aussi sédentaires ne faisant pas d'exercice suffisant, pour oxyder en totalité ces corps dont la trop grande abondance exigeait déjà *à priori* pour se détruire en totalité, un surcroît d'exercice, un supplément d'activité. Il n'est pas jusqu'aux moyens médicamenteux, reconnus aptes à activer cette énergie cellulaire chancelante qui n'aient donné une preuve éclatante de la vérité de cette théorie : l'électricité, dont l'action thérapeutique est particulièrement reconnue, a fait chez les arthritiques diminuer l'acide urique, et augmenter parallèlement l'urée.

Il est bon toutefois de faire remarquer que les résultats des analyses d'urine sont contradictoires : Garrod, prétendit que, dans la goutte, l'acide urique est inférieure à la normale. Pfeifer, Luff, furent du même avis. Bouchard a émis l'opinion contraire. « Les divergences, dit Hugounenq, s'expliquent par l'insuffisance des méthodes anciennes ».

Nous venons de démontrer que les bases xanthiques avaient des rapports avec les albuminoïdes alimentaires ; qu'elles donnaient naissance, à leur tour, à des produits encore plus simples. Nous voulons faire encore ressortir la nature intermédiaire de ces bases en disant quelques mots de leurs produits de décomposition. Nous n'insisterons pas sur l'urée qui, d'après un grand nombre de physiologistes et surtout de cliniciens, serait le terme normal de l'évolution des albuminoïdes vers la simplification moléculaire, permettant à l'organisme d'utiliser l'énergie contenue dans l'aliment.

La simplification de la molécule, quoique étant normale, n'en souffre pas moins quelques exceptions, et c'est d'une de

(1) Kiouska a pu reproduire artificiellement la goutte chez les poules, en les soumettant à un régime carné (viande crue). A l'autopsie, les articulations et les séreuses présentaient des dépôts cristallins donnant la réaction de la murexide.

ces exceptions que nous voulons parler. En effet, les bases xanthiques et l'acide urique surtout se décomposent dans l'organisme pour donner naissance à un produit complexe, l'acide hippurique. Wiener a démontré que l'acide urique pur introduit dans l'organisme se dédouble en donnant du glycocolle qui, avec l'acide benzoïque, opère la synthèse de l'acide hippurique. Ces faits indiquent bien la parenté d'origine entre l'acide hippurique et l'acide urique.

On a encore constaté que tout ce qui provoquait une augmentation des oxydations augmentait l'acide hippurique, le travail musculaire, par exemple. Enfin, il y a un balancement très net entre l'élimination de l'acide urique et celui de l'acide hippurique ; lorsque ce dernier est augmenté, le premier est diminué et vice versa.

C'est donc par oxydations successives que, parti de la substance albuminoïde alimentaire, nous arrivons aux composés xanthiques et de là à l'urée, dans le cas de simplification du travail ou à l'acide hipppurique, au contraire, lorsque des énergies sont disponibles pour favoriser cette synthèse.

Nous insistons à dessein sur ce fait, pour montrer l'entière analogie de la formation et des transformations des corps xanthiques dans l'organisme, avec ce qui se produit *in vitro*.

Les travaux de la dernière heure paraissent avoir donné à cette théorie de bien puissants appuis. Jones a montré dernièrement qu'un certain nombre de glandes possèdent la propriété de transformer la guanine en xanthine, l'adénine en hypoxanthine à l'aide de deux ferments, la guanase et l'adénase.

Une polémique s'engage bientôt entre Jones, Schenck d'un côté et Schittenhelm de l'autre pour savoir si guanase et adénase sont ou non deux ferments différents. Les premiers l'affirment, le second le nie. Mais peu nous importent les détails ; ce que nous devons retenir, c'est qu'ici encore les

diastases entrent en jeu, c'est que ces diastases existent dans presque tous les organes : foie, rate, muscles, reins, poumons, transformant, décomposant lè noyau purique par une série d'opérations.

Pour Schittenhelm la guanine est tout d'abord transformée en xanthine, qui est oxydée et donne de l'acide urique. L'adénine est transformée en hypoxanthine, et celle-ci, à son tour, se transforme en partie en xanthine, ainsi que le démontrent les formules :

$$\underbrace{C^5H^4Az^4O.AzH}_{\text{guanine}} \rightarrow \underbrace{C^5H^4Az^4O^2}_{\text{xanthine}} \rightarrow \underbrace{C^5H^4Az^4O^3}_{\text{ac. urique}}$$

$$\underbrace{C^5H^4Az^4.AzH}_{\text{adénine}} \rightarrow \underbrace{C^5H^4Az^4O}_{\text{hypoxanthine}} \rightarrow \underbrace{C^5H^4Az^4O^2}_{\text{xanthine}}$$

Mais à son tour l'acide urique formé se détruirait. L'auteur a pu constater que les deux processus de formation et de destruction ne sont pas absolument simultanés, et que le premier est toujours plus intense que le second.

Il s'agit donc de deux ferments séparés ; le ferment destructeur est toujours différent du ferment formateur. Schittenhelm, voyant là une analogie de processus avec la glycolyse, appelle le ferment destructeur de l'acide urique ferment urolytique. Du reste, la formation d'acide urique serait sous la dépendance des conditions d'oxygénation ; sans oxygène, il se forme de la xanthine et de l'hypoxanthine ; en présence de notables quantités d'oxygène il se forme de l'acide urique. Burian disait qu'il y avait là l'action d'une xanthinoxydase.

Les processus généraux de destruction des dérivés puriques auraient donc lieu dans l'ordre suivant :

a) Action d'un ferment hydrolysant qui transforme la guanine et l'adénine en hypoxanthine et xanthine (deux ferments pour Jones).

b) Action d'une xanthinoxydase transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique.

c) Destruction de l'acide urique par un ferment urolytique donnant entre autres, comme produits finaux, de l'urée et du glycocolle.

Ainsi s'expliquerait pourquoi, sous l'influence d'une nutrition ralentie, l'acide urique éliminé augmente tandis que l'urée diminue.

Les corps puriques seraient bien « de l'urée qui serait restée en route » suivant l'heureuse expression de M. Lambling, par suite d'une inaptitude spéciale des tissus à sécréter les ferments nécessaires à la complète simplification des albuminoïdes. Sur ce point, donc, la physiologie et la clinique sont d'accord.

Toutefois, il est bon de faire remarquer, que cette théorie nouvelle de la transformation successive des corps puriques ne tranche pas complètement la question de leur origine ; elle n'explique, en effet, que les modifications de ces corps, sans démontrer que ces corps eux-mêmes proviennent ou de la destruction des albumines alimentaires quelle que soit leur nature, ou de la destruction d'albumines à constitution bien spéciale, comme les nucléo-albumines.

Les Objections

Le premier des arguments invoqués pour détruire la thèse qui nous occupe a une très grande valeur ; chez les oiseaux, dont les oxydations intra-organiques sont aussi énergiques que chez les mammifères, l'acide urique domine dans l'urine et l'urée y est peu abondante. Mais il y a plus : si chez l'oiseau on injecte des acides amidés, leucine, glycocolle et même de l'urée, on constate que l'acide urique augmente dans les urines et que l'urée n'augmente pas.

Richet fait macérer un foie de canard avec une solution d'urate de soude contenant 0,070 d'acide urique ; après 24 heures d'étuve il retrouve la même quantité d'acide. Avec un foie de chien, au contraire, au bout de 24 heures l'acide urique a à peu près complètement disparu. « Il semble donc bien, dit Richet : 1° que le foie des mammifères, par un ferment soluble, transforme l'acide urique; 2° que le foie des oiseaux n'agit pas sur l'acide urique. »

Les expériences de Minkowski ont, en outre, rendu très probable la synthèse de l'acide urique aux dépens de l'urée, par fixation, sur cette dernière, d'acide lactique. Il y aurait donc deux étapes chez les oiseaux : d'abord, formation d'ammoniaque qui se transforme en urée dans le foie, puis formation d'acide urique par fixation d'acide lactique par l'urée.

Ainsi donc ce supplément d'oxydation dont dispose l'oiseau serait utilisé pour transformer l'urée en acide urique. Cet exemple de recomposition ne nous paraît plus en somme anormal. Nous avons déjà vu plus haut, qu'au lieu d'aboutir toujours *dans les cas de nutrition parfaite* à la formation d'un produit plus simple, comme l'urée, le foie pouvait utiliser son énergie disponible pour former de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle de l'acide urique.

De la sorte, la formation presque exclusive chez l'oiseau d'acide urique, nous apparaît comme une conséquence de l'énergie particulière de la cellule, accomplissant avec de l'urée un travail de reconstitution qui puisse employer l'énergie surabondante.

La seconde objection a moins de valeur. On a dit que les preuves cliniques sur lesquelles s'appuie la théorie que nous défendons actuellement, étaient de beaucoup insuffisantes. La plupart des recherches de chimie clinique datent, il faut le reconnaître, d'une vingtaine d'années, et reposent sur des techniques que de nos jours on considère comme insuffisantes:

presque toujours, par exemple, on a dosé l'urée par le procédé d'Esbach, trop clinique pour être suffisamment précis. C'est ce qui a fait dire à Richet, à propos des analyses d'urines faites dans les maladies du foie pour rechercher les variations de l'urée et de l'acide urique : « Etant donné cette puissance de transformation de l'acide urique en urée dans le foie, il me paraît difficile qu'il n'y ait pas quelque liaison causale entre la diathèse urique et les maladies du foie. Les observations pathologiques sont loin de donner des notions satisfaisantes et elles sont trop contradictoires pour qu'on puisse, dans les affections du foie, établir nettement, de par les analyses d'urine, que l'acide urique augmente ou diminue quand l'urée augmente ou diminue. » C'est dans le but de reprendre méthodiquement ces analyses d'urine que nous avons *surtout* entrepris ce travail.

II

Les bases puriques proviennent de la désassimilation d'aliments (ou substances médicamenteuses) contenant un noyau purique.

Ces aliments à noyau purique sont :

1° ou bien éliminés par les urines sans transformations

2° — éliminés avec transformations.

1° R. Maly et R. Andreasch ont constaté qu'un chien peut absorber, sans inconvénient, de 6 à 12 cent. de caféine par jour : on retrouve alors dans son urine jusqu'à 66 p. 100 de la caféine ingérée. On ne retrouve dans ce liquide, aucun des produits directs de la décomposition de la caféine, méthylamine, acide diméthylparabanique, diméthylalloxane, etc. On constate aussi que la caféine résiste à l'action du ferment pancréatique. Les auteurs concluent de là que la caféine traverse intégralement l'organisme et qu'elle passe en totalité dans l'urine. Nous verrons que ces résultats sont en partie contredits par d'autres expérimentateurs.

Il paraît plus probable, en effet, que les bases puriques absorbées sont transformées plus ou moins pendant leur passage dans l'organisme. Si elles ne sont pas transformées, c'est que la plupart du temps, alors, elles n'ont pas été absorbées.

Soetbeer, a en effet, constaté qu'en donnant de l'acide urique par la bouche, chez l'homme, ce corps était éliminé en presque totalité par les fécès.

2 Ce qui est plus conforme à la réalité, c'est la transformation plus ou moins profonde des aliments introduits dans l'organisme.

On savait déjà que l'ingestion de nucléines, riches en bases puriques, augmente la proportion d'acide urique de l'urine; mais il paraissait ressortir d'un grand nombre d'expériences que parmi les bases puriques prises à l'état de liberté, l'hypoxanthine seule exerçait cette action. Krüger et Schmidt vérifièrent cette action de l'hypoxanthine chez l'homme. En outre, contrairement aux assertions de Minkowski (Arch. für exper. Path. T. 41, p. 387), de Nencki et Sieber (Pflüger's Arch. T. 41, p. 347), de Krüger et Salomon (Zeits. phys. Ch. T. 31, p. 148), de Kerner (Ann. Chem. T. 103, p. 249), de Stadthagen (Wirchows Arch. T. 109, p. 416), de Burian et Schur, ils démontrèrent que l'adénine, la xanthine et la guanine produisent à des degrés divers la même action. L'adénine fournit de 40 à 41 p. 100 de son azote, à l'état d'acide urique. La xanthine beaucoup moins soluble et dont une partie s'élimine par les fécès ne donne que 10 p. 100 de son azote à l'état d'acide urique et 1 p. 100 sous la forme de bases puriques. Quant à l'action de la guanine, elle est encore moins accentuée.

Krüger et Schmidt ont contrôlé dans l'organisme ces transformations. Un jeune garçon de 16 ans, atteint de dystrophie musculaire, reçut quotidiennement une alimentation constante: 0,05 de caféine, pendant 4 jours ; puis 0,1 pendant 6 jours et 0,2 pendant 2 jours. La quantité d'acide urique ne fut pas modifiée, mais celle des bases puriques fut augmentée soit avec 0,05 de caféine de 33 p. 100 ; avec 0,1 de caféine de 28 p. 100 ; avec 0,2 de 19,3 p. 100 d'acide caféinique ingéré. Les auteurs rapprochent ces résultats de ceux de Burian et Schur et d'Albanèse. Le même patient ayant reçu pendant 2 jours 0 gr. 4 de théobromine par jour, on retrouva

47 p. 100 de l'azote ingéré sous la forme de bases puriques.

Valenti constata que la xanthine administrée au pigeon s'oxyde en quantité notable, se transformant en acide urique d'une manière analogue à ce que Minkowski et Mach avaient trouvé pour l'hypoxanthine. « Une portion non négligeable de caféine introduite dans l'organisme des oiseaux, se soustrait à une combustion ultérieure, dit Valenti, en se transformant en acide urique ». Ces conclusions sont, on le voit, en complète contradiction avec celles de Maly et Andreach qui ont été cités plus haut.

Citons encore pour terminer cette étude, les intéressantes recherches de Umber, celles de Weintraud qui étudient et démontrent l'influence des aliments contenant de la nucléine sur la production d'acide urique. Nous n'insisterons pas longuement sur les nombreux travaux qui ont étudié les transformations dans l'organisme de divers produits médicamenteux, caféine et théobromine entre autres.

Ce sont les travaux de Krüger et Schmidt, de Bondrynski et Gottlieb.

M. Albanese a remarqué qu'une partie de la caféine administrée à un chien passait dans l'urine à l'état de méthylxanthine.

C'est là, on le voit, une nouvelle contradiction des expériences de Maly et Andreasch.

Enfin Krüger admet que la transformation de la caféine n'a pas lieu chez le lapin comme chez le chien. Tandis que chez ce dernier elle donne naissance à la théophylline, elle fournit dans l'organisme du lapin les mêmes produits que l'on rencontre dans l'urine humaine, c'est-à-dire la paraxanthine (1-7 diméthylxanthine) l'hétéroxanthine et la 7-méthylxanthine.

Il nous est absolument impossible de citer tous les travaux par lesquels on s'est attaché à démontrer l'origine des corps

puriques, en partant des nucléo-albumines alimentaires ou médicamenteuses ; nous ne citons que les plus importants. Ils suffisent toutefois pour démontrer que chez le mammifère une partie au moins des corps puriques excrétés provient de la désassimilation de substances spéciales dont le squelette contient le noyau purique. Les nucléo-albumines sont les plus importantes de ces substances.

III

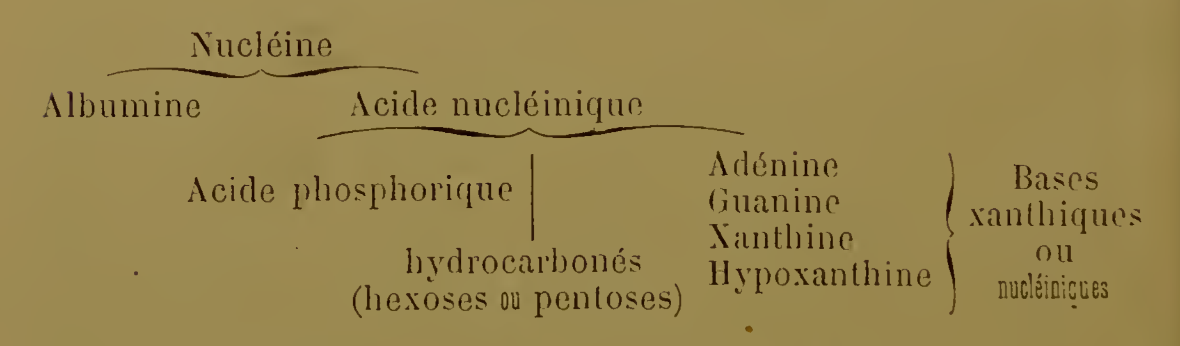
Les bases puriques constituent le résidu de l'auto-destruction des tissus riches en nucléine

a) Ce qu'est la nucléine.

b) Possibilité d'obtenir les bases puriques en partant de la nucléine.

c) Variation des bases xanthiques sous l'influence de la destruction de tissus nucléiniques.

a) Les nucléines sont — pour le rappeler très brièvement — des substances albuminoïdes associées à l'acide phosphorique. D'après Kossel et ses élèves, les bases xanthiques constitueraient des dérivés spécifiques de ces nucléines et la filiation pourrait être représentée de la façon suivante :



On passerait enfin facilement du dernier de ces corps, la xanthine, par une oxydation ménagée, à l'acide urique, ce dernier possédant en plus un atome d'oxygène.

b) Kossel a rencontré, parmi les produits de dédouble-

ment de la nucléine, une base qu'il appelle adénine. Ce corps est précipité par l'ammoniaque avec la guanine.

Plus directement encore, en s'adressant à des organes riches en nucléo-albumines, on démontra l'étroite parenté de ces corps. En soumettant à l'hydrolyse les nucléoprotéides des capsules surrénales, W. Jones et Hipple décelèrent, parmi les produits résultant de cette opération, de la guanine et de la sarcine ; mais ils ne purent y reconnaître ni la xanthine, ni l'hypoxanthine.

Horbaczewski de son côté signala les faits suivants : si l'on abandonne à 50° de la rate fraîche réduite en pulpe, avec 8 ou 10 fois son poids d'eau distillée, on obtient en filtrant, au bout de huit heures, une solution qui après précipitation par le s.-acétate de Pb. ne renferme ni acide urique, ni bases xanthiques ; cette solution soumise à l'ébullition se charge immédiatement de xanthine ou d'hypoxanthine, sans traces d'adénine ni de guanine.

Si, au lieu de faire bouillir ce liquide, on l'abandonne à 40° pendant quelques heures, en présence d'un peu de sang artériel ou d'eau oxygénée, ou plus simplement encore d'oxygène, on constate, au bout de peu de temps, qu'il renferme de l'acide urique (0,0025 pour 1 gr. de rate).

Ce chimiste rattache cette production de xanthine ou d'acide urique, au dédoublement de la nucléine contenue dans les éléments lymphoïdes de la rate. Il confirme cette hypothèse, en abandonnant à 40° un mélange de sang et de nucléine pure, et en constatant au bout de quelques heurès, la présence de l'acide urique dans le mélange.

c) On a étudié ensuite les variations de l'élimination des bases puriques sous certaines conditions. Le leucocyte est riche en nucléo-albuminoïdes ; aussi, étudiant l'élimination de ces corps dans la lymphadénie, on constata une augmentation considéra-

ble de l'acide urique qui fut attribuée à l'augmentation du nombre de globules blancs dans le sang.

Horbaczewski, pour déterminer si les leucocytes jouent réellement un rôle dans la formation de l'acide urique, soumet à l'action d'un courant d'air à la température de 37°-40° des mélanges de sang et de pulpe splénique (cette dernière étant très riche en globules blancs). Il constata alors, qu'il se produisait réellement dans ces conditions des quantités assez notables d'acide urique.

Rappelons encore les expériences de Weiss, qui, à l'aide de l'huile de croton, produit un appel de leucocytes dans la muqueuse intestinale sans en modifier en rien les quantités d'acide urique éliminé.

Ici donc, nous enregistrons un résultat contradictoire, mais qui peut très bien s'expliquer en admettant que cette dérivation leucocytaire n'a pas abouti à leur distinction.

Mais, si les composés puriques se forment aux dépens des nucléines contenues dans les divers viscères, si ces composés se forment aux dépens de la nucléine des globules blancs, ils se forment encore aux dépens du tissu musculaire.

Burian avait fait remarquer que la quantité d'acide urique d'origine endogène (c'est-à-dire ne provenant pas des purines introduites par les aliments) excrétée en 24 heures (0,3 à 0,6) est trop forte pour qu'on puisse la rapporter uniquement aux nucléo-protéides des cellules détruites. Cet auteur montre que cette quantité doit provenir des bases puriques et spécialement de l'hypo-xanthine que le muscle produit constamment. Après le travail musculaire chez l'homme et chez le chien à jeun, les corps puriques de l'urine augmentent pendant plusieurs heures. Par contre, les bases puriques ne sont pas augmentées au repos, tandis qu'elles le sont dans le sang et les muscles après le travail.

Otto Levi estime, pour sa part, que l'acide urique, éliminé

avec le régime mixte ordinaire, ne provient qu'en partie de ce régime, et plus spécialement des matières extractives de la viande : une autre partie est indépendante de l'alimentation et liée à un processus vital non encore déterminé. D'après l'auteur, il faut chercher du côté du système musculaire l'origine de cette partie d'acide urique indépendant de l'alimentation. Nous sommes ainsi amené à penser que l'origine de l'acide urique et des composés puriques provient de deux sources : une source alimentaire, une source endogène liée à la destruction des tissus.

Ainsi, trois théories sont en présence qui cherchent à éclaircir l'origine des composés puriques de l'organisme : toutes trois, il faut le reconnaître, s'appuient sur des arguments sérieux, mais sont aussi passibles de quelques objections. A telle enseigne que, en l'état actuel de la science, nous nous voyons obligé de conclure, pour terminer cette revue, que l'acide urique ne reconnaît pas une origine unique, mais au contraire une triple origine.

1° *La plus grande partie* provient de la destruction des nucléines alimentaires ;

2° *Une certaine quantité* provient de la désassimilation incomplète des albuminoïdes alimentaires.

3° *Une très minime quantité*, enfin, provient de l'usure des tissus riches en nucléine ; cette quantité est susceptible, du reste, de s'accroître dans certains états pathologiques et sous l'influence d'une usure exagérée (inanition, par exemple).

Telles sont les conclusions que l'état actuel de la question nous permet de porter ; nous verrons, en commentant nos recherches personnelles, s'il nous est permis d'apporter quelques modifications à ces conclusions.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

Procédés de dosage

Dans le courant de ce travail il est souvent question de dosages : nous devons donc dire, avant toutes choses, quelles sont les méthodes d'analyse qui ont été employées.

Azote total

L'azote total a été dosé suivant le procédé Kjeldahl dont le principe repose sur la transformation des matières organiques azotées en gaz carbonique, ammoniaque et eau sous l'influence de l'acide sulfuriqne au voisinage de son point d'ébullition.

En fin d'analyse, on neutralise le sulfate d'ammoniaque formé, et on dégage l'azote par l'hypobromite de soude (uréomètre de Moreigne).

Urée

Procédé de Mœrner et Sjœqvist. — On se débarrasse de tous les produits azotés contenus dans l'urine autres que l'urée et les sels ammoniacaux. (L'hypobromite de soude décomposant non seulement l'urée, mais un grand nombre de substances azotées).

Après défécation des urines par un mélange de baryte, chlorure de baryum, alcool et éther, on filtre, on chauffe à 50° avec de la magnésie qui déplace les sels ammoniacaux et on traite par l'hypobromite de soude (uréomètre de Moreigne.)

Corps puriques

Procédé de Haycraft-Denigès. — Il repose sur ce fait que ces substances sont précipitées à l'état de combinaisons argentico-magnésiennes, insolubles, par un mélange d'azotate d'argent ammoniacal et d'un sel magnésien et sur le dosage dans le liquide filtré par la méthode cyano-argentimétrique (Denigès), de l'argent résiduel.

I

Les corps puriques sont-ils réellement des produits de l'oxydation incomplète des albuminoïdes ?

PREUVES CLINIQUES

Nous avons vu en terminant la première partie de notre historique que les preuves cliniques invoquées pour explique

la source des corps puriques dans une oxydation insuffisante des albuminoïdes alimentaires reposaient sur des procédés d'analyse chimique insuffisants.

Nous nous sommes donc attaché à reprendre systématiquement cette étude en y apportant les précisions que l'on a l'habitude de trouver dans les méthodes analytiques actuelles.

L'urée est — nous le répétons une fois de plus — le terme parfait de la désassimilation des albumines alimentaires. Lorsque des troubles multiples et variés viennent à vicier le mécanisme de sa production, on voit les corps puriques qui constituent une étape vers ce corps augmenter, et cette augmentation, si la théorie est vraie, doit être exactement proportionnée à la diminution de l'urée.

Donc dans toutes les maladies qui s'accompagnent d'hypoazoturie il devra y avoir — si la théorie est exacte — augmentation des corps puriques. Inversement, s'il y a hyperazoturie, nous devons noter une diminution très nette de ces corps puriques.

En outre, du moment que les oxydations jouent dans la production des corps qui nous occupent une si grande importance, il convient d'étudier les états pathologiques dans lesquels ces oxydations (1) augmentent ou diminuent.

Nous étudierons donc successivement les corps puriques.

1° Dans les maladies s'accompagnant d'hypo-azoturie dans lesquels les oxydations sont diminuées ;

(1) Nous employons le terme d'oxydations dans son sens le plus large ; il est, en effet, surabondamment démontré aujourd'hui que l'urée se produit non seulement par un mécanisme d'oxydation, mais aussi et surtout par un mécanisme d'hydratation (Gautier, Dreschel, Kossel, Dakin, Schützenberger) et de reconstitution (Schmiedeberg, Schroder). C'est l'ensemble de ces divers mécanismes que nous entendons synthétiser en un seul mot.

2° Dans les maladies s'accompagnant d'hyper-azoturie dans lesquels les oxydations sont augmentées.

1° Maladies a hypo-azoturie

Les premières et les plus importantes sont les maladies du foie, celles surtout qui sont caractérisées par une diminution de l'activité de la cellule hépatique.

Nous étudierons donc en premier lieu les cirrhoses.

Cirrhose alcoolique

X..., salle Fouquet, n° 12.

Cirrhose au début. Subictère, état saburral, un peu d'ascite, circulation collatérale. Foie douloureux débordant les fausses côtes.

L'insuffisance hépatique n'est pas recherchée. Mais on note toutefois des pigments biliaires, de l'hypo-azoturie.

Régime : œufs, purées. Notre examen porte au moment de l'amélioration causée par ce régime :

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1800	17,1	8,05	9,37	0,604
2	1500	15,6	7,30	8,89	0,504
3	1500	16,0	7,50	8,89	0,472
4	1700	15,8	7,39	8,73	0,527
Moyennes........		16,1	7,56	8,97	0,526

Rapports des *moyennes* : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,84$

$$\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,32$$

$$\frac{\text{ac. urique}}{\text{Az total}} = 0,58$$

Cirrhose éthylo-paludéenne

X..., salle Combal, n° 10.

Anorexie. Jamais d'ictère. Œdème du membre inférieur droit avec cordon phlébitique. Ascite. Matité hépatique très diminuée.

Pas d'urobiline, ni pigment biliaires. Mais hypo-azoturie (comme on l'entend cliniquement et par rapide dosage. Esbach).

Examiné à son entrée et avant tout traitement.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	500	7,70	3,59	5,05	0,504
2	400	8,20	3,82	4,72	0,420
3	500	8,85	4,13	5,25	0,514
Moyennes........		8,25	3,84	5,00	0,479

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,768$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,58$

Sous l'influence d'un régime lacté absolu, on voit l'état se modifier ; on voit aussi les urines s'améliorer, du moins comme quantité.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1500	12,6	5,92	7,18	0,661
2	2000	11,5	5,40	7,52	0,630
3	2500	11,8	5,55	7,55	0,682
4	3000	9,6	4,50	6,40	0.646
Moyennes........		11 3	5,34	7,16	0.654

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,745$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,57$

La quantité d'urines a changé sous l'influence du régime : le coefficient d'utilisation azotée très peu, le rapport $\frac{\text{ac. urique}}{\text{urée}}$ pas du tout.

Cirrhose hépatique et sclérose cardiaque

X..., salle Fouquet, n° 19.

Ascite, œdème des jambes. Le foie paraît normal mais est difficile à sentir par suite d'un bourrelet d'œdème qui occupe tout l'hypocondre droit.

Comme signes d'insuffisance hépatique, peu de chose, hypoazoturie ; on n'a pas plus fait d'épreuve de glycosurie alimentaire qu'aux précédents.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1.600	24,3	11,4	12,9	0,369
2	1.900	20,9	9,8	11,3	0,359
3	1.900	21,8	10,2	11,7	0,559
4	1.900	22,8	10,7	12,2	0,363
Moyennes		22,4	10,5	12,0	0,362

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0{,}875$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0{,}16$

Foie cardiaque

X.. , salle Latreilhe (hôpital général), ascite, œdème généralisé, dyspnée.

Régime lacté.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	600	6,05	2,83	4,29	0,233
2	530	8,06	3,77	5,12	0,420
3	620	8.32	3,89	5,22	0,318
Moyennes		7,47	3,49	4,87	0,323

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,716$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,43$

M. X..., salle Combal, 25, tuberberculose avancée (3[m]) Epistaxis abondante (3 crachoirs) nécessitant des tamponnements. La première analyse a été faite le lendemain d'une épistaxis très abondante.

T° 39°4 — 37°2. Médicaments anti-hémorragiques.

Jours	Quantités	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	2000	27,0	12,6	14,32	0,672
2	1800	27,6	12,9	14,63	0,803
3	1900	29,10	13,16	15,00	0,709
Moyennes.......		27,9	12,8	14,65	0,728

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,876$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,26$

M. Gr..., asile des aliénés. Cachexie tuberculeuse. Amaigrissement considérable. Température peu élevée 37°9 — 38°.

Régime lacté, viande rôtie, régime reconstituant.

Médicaments : Arrhénal.

Jours	Quantités	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	730	6,71	3,14	4,20	0,327
2	1000	6,71	3,14	4,00	0,210
3	600	6,84	3,20	4,60	0,330
4	820	8,13	3,80	4,90	0,427
Moyennes........		7,09	3,32	4,42	0,298

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,751$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,42$

Cachexie tuberculeuse

Comb... , asile des aliénés. Amaigrissement considérable. Expectoration abondante. Signes cavitaires. Fièvre de consomption ne dépassant pas le soir 38°. Régime reconstituant.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriq es
1er jour	1000	8,28	3,87	4,94	0,168
2	650	8,49	3,97	4,99	0,233
3	540	8,81	4,12	5,06	0,351
Moyennes		8,52	3,98	4,99	0,250

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0{,}797$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0{,}28$

Pendant une amélioration passagère :

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
1er jour	1250	14,1	6,60	8,81	0,603
2	1400	14,14	6,61	8,77	0,627
3	1350	15,62	7,30	8,12	0,564
Moyennes		14,06	6,17	8,56	0,598

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0{,}720$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0{,}40$

Th..., asile des aliénés. Cancer du pancréas vérifié à l'autopsie. Amaigrissement extrême. Cachexie. Teinte jaune paille caractéristique.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
1er jour	800	9,69	4,53	5,62	0,344
2	1000	9,37	4,38	5,69	0,271
3	1000	11,17	5.22	6,00	0,420
Moyennes........		10,00	4,71	5,77	0,345

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,816$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,34$

Dépression mentale

M. Dom.... est un lypémaniaque. Idées fixes, idées de persécution. Régime ordinaire.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
1er jour	1800	24,2	11,3	12,6	0,630
2	1500	16,3	7,63	9,20	0,437
3	1450	16,4	7,70	10,2	0,432
4	1400	17,0	7,98	9,32	0,418
5	1425	14,8	6,94	»	0,480
6	1775	15,6	7,33	»	0,520
Moyennes........		17,3	7,91	10,3	0,453

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,768$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,26$

M. X...., lypémaniaque. Asile des aliénés.

Régime ordinaire. Médicaments reconstituants : arrhénal, glycéro-phosphates. Balnéation.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
1er jour	900	9,55	4,45	6,20	0,35
2	1000	13,0	6,00	8,33	0,25
3	1000	11,2	5,22	7,60	0,32
Moyennes......		11,2	5,22	7,37	0,30

Régime lacté.

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,708$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,26$

2° MALADIES A HYPERAZOTURIE

Un certain nombre de maladies s'accompagnent d'hyperazoturie. C'est ainsi que les états fébriles produisent une élévation parfois considérable du taux de l'urée. Un certain nombre de maladies, la goutte, le rhumatisme, appelées maladies par ralentissement de la nutrition, s'accompagnent encore d'hyperazoturie. Nous avons demandé à ces maladies quelques renseignements.

Enfin nous avons cherché à nous rendre compte de ce que pouvaient devenir les rapports qui nous intéressent dans les cas où les oxydations sont augmentées. Nous avons utilisé dans ce but le travail musculaire accompli pendant l'agitation maniaque.

Fièvres

SCARLATINE

Quantités	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
900	35,7	16,7	17,5	1,008
1100	39,1	18,3	19,0	1,330
1000	32,9	15,4	16,3	0,999
Moyennes..	35,9	16,8	17,6	1,112

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,954$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,30$

FIÈVRE TYPHOIDE

Quantités	Urée	Az. uréique	Az. total	C. puriques
1100	29,96	14,00	15,3	0,973
1300	31,95	14,93	16,6	1,232
1150	32,07	14,99	15,7	1.067
Moyennes.	31,3	14,6	15,8	1,090

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,924$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,28$

Nous ajoutons deux rapports résultant d'analyses faites dans le cas de fièvre ourlienne. Dans le premier cas la défervescence s'est produite le lendemain de l'entrée à l'hôpital.

$$\frac{Az^u}{Az^t} = 0,870 \quad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,27$$

$$\frac{Az^u}{Az^t} = 0,963 \quad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,30$$

Arthritisme

M M..., étudiant en médecine, d'hérédité arthritique ; est sujet à de fréquentes migraines, à des douleurs rhumatoïdes. Il a, en outre, de la tendance à l'embonpoint. Périodes de constipation, hémorroïdes.

M. M... veut bien se mettre à un régime rigoureusement fixé et composé, ainsi qu'il suit, aux deux repas ; deux œufs, viande, pomme de terre, deux biscuits.

Au bout de trois jours de ce régime, on recueille les urines dont nous avons dosé du reste tous les éléments. Nous signalons ceux qui nous intéressent :

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1250	41,08	19,25	21,12	1,184
2	1500	46,01	21,54	24,99	1,291
3	1600	38,30	17,98	21,31	1,178
4	1400	40,23	18,84	20,32	1,234
5	1400	40,66	19,00	21,24	1,176
Moyennes.		41,2	19,3	21,7	1,212

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,889$ $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,29$

Goutte chronique

M. X..., goutteux chronique, se plaignant au moment de l'analyse de vagues douleurs et surtout d'une sciatique gauche, consent à suivre le même régime que le précédent.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1200	30,6	14,3	18,2	0,603
2	1340	34,4	16,1	20,6	0,721
3	1240	30,8	14.4	18.12	0,711
Moyennes........		31,9	14,9	18,9	0,678

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,787 \qquad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,21$

Manie

Roq..., asile des aliénés. Ce malade est très agité. Nous l'étudions ici car nous estimons que sous l'influence du travail musculaire continuel il doit y avoir, théoriquement du moins, augmentation des oxydations.

Régime des deux malades précédents exactement pesé.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	900	28,6	13,44	14,56	0,613
2	1150	38,7	18,14	19,20	0,917
3	790	32,1	15,07	16,13	0,746
4	800	31,8	14,99	15,98	0,907
5	660	31,6	14,87	15,80	0,693
Moyennes........		32,5	15,3	16,3	0,793

Rapports : $\frac{Az^u}{Az^t} = 0,938 \qquad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,24$

X..., asile des aliénés. Même état que le précédent, même régime.

Jours	Quantité	Urée	Az. uréique	Az. total	Comp. puriques
1er jour	1300	39;3	18,4	19,3	1,003
2	1600	34,6	16,2	17,5	1,113
3	1600	43,4	20,2	24,3	1,067
4	1400	34,6	16,2	17,8	999
Moyennes........		37,9	16,9	18,2	10,45

Nota. — Le troisième jour d'expérience donnant pour le coefficient azoturique un écart trop considérable (ce qui arrive parfois chez l'agité), nous n'avons pas compté ce jour dans la moyenne afin de ne pas vicier le résultat des autres jours.

$$\text{Rapports : } \frac{Az^u}{Az^t} = 0.928 \qquad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0{,}35$$

RÉSUMÉ

Il est intéressant de reprendre en un tableau les résultats que nous donnent nos deux rapports.

Rappelons tout d'abord, pour faciliter la compréhension de ce tableau et afin d'en tirer de justes déductions.

Que d'après tous les livres classiques d'urologie on admet que la valeur physiologique des deux rapports qui nous intéressent est :

$$\frac{Az^u}{Az^t} = 0{,}850 \qquad \frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0{,}35$$

	Maladies	$\frac{Az^u}{Az^t} = 0,850$	$\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}} = 0,35$	
Hypoazoturies	Lésions hépatiques ..	0.840	0.32	1
		0.768	0.58	2
		0.745	0.57	3
		0.875	0.16	4
		0.716	0.43	5
	Cachexies............	0.875	0.26	6
		0.751	0 42	7
		0.797	0.28	8
		0.720	0.40	9
		0.816	0.34	10
	Lypémanie...........	0.768	0.26	11
		0.708	0.26	12
Hyperazoturies	Fièvres..............	0.954	0.30	13
		0.924	0.28	14
		0.870	0.27	15
		0.963	0.30	16
	Manie	0.938	0.24	17
		0.928	0.35	18
	Arthritisme	0.889	0.29	19
	Goutte...............	0.787	0.21	20

Nous constatons d'abord, qu'en ce qui concerne le coefficient azoturique, dans toutes les maladies de la première catégorie, sauf deux cas, ce coefficient est au-dessous de la moyenne. Il y a donc bien réellement hypoazoturie. Dans la seconde catégorie, au contraire, le rapport se tient toujours au-dessus de la normale, sauf une seule exception. Elle concerne un goutteux.

Voyons maintenant le coefficient réellement important pour nous : « Lorsque le rapport $\frac{\text{ac. urique}}{\text{Urée}}$ diminue, disent les livres classiques, c'est qu'il existe un obstacle à l'élimination de l'acide urique, lorsque au contraire, ce rapport augmente, c'est que les phénomènes de désassimilation deviennent excessifs. » (Létienne et Masselin.) Précis d'urologie

clinique, p. 159. Sans suivre les auteurs dans des conclusions plus ou moins hasardées, nous nous contenterons d'utiliser la citation en disant simplement ceci : lorsque ce rapport diminue, *on peut* dire que l'acide urique augmente proportionnellement à l'urée et vice versa.

Nous voyons dans notre tableau que l'augmentation de ce coefficient, coïncide avec la diminution du coefficient azoturique, à quelques exceptions près.

Nous pouvons conclure que d'après la plupart de nos observations, l'acide urique et les composés puriques augmentent en raison inverse de l'urée.

Cette conclusion est un argument de plus en faveur de la théorie qui admet que les corps puriques soient des produits d'oxydation incomplète des matières albuminoïdes alimentaires.

En effet, lorsque les processus d'oxydation augmentent dans l'organisme sous l'influence de la fièvre, du travail musculaire (manie), on voit *en général* l'acide urique diminuer. Lorsque les oxydations diminuent (cachexies, etc.), l'acide urique augmente.

On admettait déjà ces conclusions que nous ne faisons que rééditer, mais en s'appuyant *sur des recherches chimiques peu exactes*. (Voir *Traités classiques*, Hugounenq, Robin, *Dictonnaire de physiologie* art. Foie.) Ce n'était donc qu'une *hypothèse* que nous avons vérifiée.

Restent les exceptions. En ce qui le concerne, le coefficient diminué $\frac{\text{d'acide urique,}}{\text{urée}}$ nous n'avons pour ainsi dire, pas d'exceptions. Le n° 18 a un rapport normal, nous avons déjà fait remarquer qu'il avait, certains jours des différences telles, qu'on ne pouvait guère le prendre comme exemple dans la manie.

Dans les cas d'hypo-azoturie, le nº 1 donne un rapport presque normal. Le nº 4, en revanche, donne un rapport $\frac{\text{ac. urique}}{\text{urée}}$ très faible. Nous ferons remarquer que c'est un cas complexe : cirrhose compliquée de sclérose cardiaque. Le nº 6, qui est tuberculeux, a des épistaxis abondants qui vicient le résultat. Ces exceptions, du reste, ne peuvent rien changer à nos conclusions.

Il est cependant nécessaire de faire remarquer que le rapport $\frac{\text{ac. urique}}{\text{urée}}$ ne varie pas exactement d'une façon inversement proportionnelle à celle du coefficient *azoturique*.

C'est ainsi que les coefficients azoturiques les plus élevés sont les nºs 16, 13, 17 et 14 ; par contre les coefficients $\frac{\text{ac. urique}}{\text{urée}}$ les plus faibles sont les nºs 4, 20, 17 et 12 : les deux coefficients varient donc en sens inverse, mais il n'y a dans ces variations aucune proportion. Le nº 17 seul fait exception, et il semble bien que dans ce cas il y ait eu un balancement exact entre la diminution d'un élément et l'augmentation de l'autre.

Inversement les plus forts rapports $\frac{\text{ac urique}}{\text{urée}}$ correspondent aux nºs 2, 3, 5, 7 : or ces numéros correspondent bien cette fois à un coefficient azoturique diminué, mais on remarque que cette diminution n'a pas exactement varié en sens inverse du coefficient azoturique. Ce coefficient azoturique aurait dû être bien autrement diminué et avoir les valeurs qu'il revêt chez les nºs 12 et 9 par exemple. En d'autres termes, si l'acide urique n'était que la conséquence d'une oxydation incomplète de l'aliment albuminoïde, s'il n'était uniquement que cela, au coefficient azoturique le plus élevé

devrait correspondre le coefficient $\frac{\text{ac. urique}}{\text{urée}}$ le plus faible et *vice versa*. Or ce n'est pas ce qui arrive dans tous les cas.

Nous voyons donc que l'augmentation de l'urée ne réduit jamais à son minimum l'élimination de l'acide urique : même lorsque les combustions sont poussées très loin on n'atteint jamais la limite extrême de l'élimination de ce corps. C'est donc que l'acide urique, s'il provient de l'incomplète désassimilation des substances albuminoïdes, ne revendique pas que cette seule origine : il en existe certainement d'autres.

Les expériences que nous allons mentionner n'ont d'autre but que de rechercher les autres origines de ce corps.

II

Les bases puriques sont-elles des produits de la destruction des nucléines des tissus ?

Pour obtenir la destruction de tissus riches en nucléines on peut s'adresser à certains organes ; en provoquant par intoxication phosphorée la dégénérescence granulo-graisseuse du foie, on arriverait au but. Mais nous savons que le foie est l'organe uropoïétique par excellence, puisque les autres tissus, si tant est qu'ils fabriquent de l'urée, n'en donnent

que relativement peu. On se priverait ainsi d'un contrôle qui est ici, à la vérité, moins important que dans les recherches du précédent paragraphe. Mais on sait, par les expériences de Kowalewski et Salaskin, que le foie — du moins celui des oiseaux — fabrique de l'acide urique et autres composés puriques aux dépens des sels ammoniacaux. Ce serait compliquer le problème en détruisant l'organe formateur de la substance que nous étudions.

Nous nous sommes donc adressé au globule blanc, qui est riche en nucléines, et qui, en outre, peut être facilement détruit dans l'organisme, facilement isolé aussi, sans léser les organes essentiels.

On peut, d'une part, obtenir une leucolyse active en injectant dans la circulation une solution de peptone ou une solution d'extrait d'organes. Ces substances, on le sait, amènent rapidement l'incoagulabilité du sang, par un mécanisme intime encore inconnu, mais en provoquant une destruction assez abondante de globules blancs.

On peut, d'autre part, obtenir des leucocytes isolés et en assez grande abondance, en provoquant la formation dans le tissu cellulaire d'abcès de fixation ; l'amas de leucocytes qui se produit est, on le sait, généralement amicrobien.

Nous avons successivement utilisé ces deux moyens.

Les expériences que nous allons relater ne sont qu'une partie de celles que nous avons décidé d'entreprendre pour élucider la question. On ne doit donc pas s'attendre à trouver de ce côté des conclusions bien fermes.

Expérience I

Chien du poids de 6 kil. est soumis pendant trois jours à un régime se composant de 400 gr. de légumes et 200 gr. de viande.

Le 4me jour on recueille les urines.

Le 5me jour on isole la pédieuse droite et on injecte dans le bout central de la veine une solution de peptone de Witte à raison de 0,30 par kilo d'animal, soit 1 gr. 80 de peptone dissoute dans 18 cc. d'eau salée à 7 0/00.

Durée de l'injection : 3 minutes.

Résultats fournis :

	Quantité	Comp. puriques
1er jour, au bout de 24 heures	230 cc.	0,032
	270 cc.	0,029
Opération. résultat de l'analyse	300 cc.	0,039
des urines recueillies 24 heures après. *Le chien a refusé de manger* pendant ces 24 heures......	250 cc.	0,027

Nous constatons que 24 heures après l'injection il y a dans les urines diminution des composés puriques ; diminution, il est vrai peu importante et coïncidant avec la privation d'aliments, l'animal refusant de s'alimenter. Néanmoins, on peut constater que la destruction des leucocytes, sous l'influence de l'injection de peptone, ne s'est pas fait sentir sur l'élimination des composés xanthiques.

Expérience II

Même chien pris huit jours après. On met à nu l'autre pédieuse et on injecte la même quantité de peptone, dans les mêmes conditions.

Résultats :

	Quantité	Comp. puriques
1er jour, urine de 24 heures..	375 cc.	0,034
2me —	250 cc.	0,037
24 heures après l'injection....	250 cc.	0,036
48 —	330 cc.	0,032

L'injection de peptone ne paraît pas avoir influencé l'élimination des corps puriques.

Les résultats de ces expériences qui datent de janvier 1903 n'ont plus pour nous qu'un intérêt rétrospectif. Nous ne nous expliquions pas à cette époque pourquoi la destruction globulaire provoquée par l'injection de peptone n'amenait pas de modifications dans l'élimination de l'acide urique. Nous avons aujourd'hui la clé de cette énigme, à la suite des communications de Dastre et de ses élèves. Ces expérimentateurs se sont élevés contre la doctrine de Delezenne mise en avant pour expliquer le mécanisme de la coagulation du sang. Pour Delezenne, en effet, l'injection de peptone provoquait l'incoagulabilité du sang par suite de la mise en liberté d'une substance empêchant l'action du fibrine-ferment et non détruit par le foie : cette substance était mise en liberté (en même temps que le fibrine-ferment, qui lui, était détruit par le foie) par suite de la mort du leucocyte dans lequel elle était contenue.

Or, dans nos expériences, c'était bien la mort du leucocyte que nous recherchions. Mais Dastre a démontré que la mise en liberté du ferment anti ne nécessitait pas la mort du leucocyte ; qu'au contraire la production du ferment était une réaction du globule encore vivant, contre certaines excitations du milieu ambiant ; que son émission consécutive dans ce milieu dépendait également de la constitution physique et chimique du même milieu. Pour Dastre au contraire «les faibles doses de peptone, comme les fortes doses, *in vitro*, comme *in vivo*, loin de détruire les leucocytes, exagèrent leur vitalité, leur mobilité, leur résistance vitale (1)».

(1) Dastre. *Résistance des leucocytes dans l'acte de la coagulation* (Comptes-rendus. Soc. Biol., 1903, p 1343).

Il n'est donc pas étonnant que les injections de peptone ne nous aient donné aucun résultat, puisque, croyant détruire le leucocyte riche en nucléo-albumines, nous en avons au contraire exagéré la vitalité.

Ces expériences ont néanmoins une importance, puisqu'elles apportent des preuves à l'appui de la théorie de Dastre, théorie qui n'est pas encore définitivement admise.

Expérience III

Chien gris foncé du poids de 7 k. 500. On lui fait dans le flanc une injection d'un centimètre cube d'essence de térébenthine pour provoquer un abcès de fixation.

Avant l'abcès :

1er jour :	quantité	370 cc. ;	corps puriques	0,054
2me	»	375 cc.	»	0,072

Injection de térébenthine :

24 heures après	410 cc.	»	0,137

L'animal est très prostré, il refuse de s'alimenter et n'a rien pris depuis l'injection.

48 heures après	280 cc.	»	0,063

Expérience IV

Chien blanc du poids de 6 k. 500, reçoit une injection d'essence de térébenthine, 2 cc.

Avant l'abcès :

1er jour :	quantité	290 cc. ;	corps puriques	0,032
2me jour :	n'a pas pissé.			
3me	»	620 cc.	»	0,087

Injections :

24 heures après	230 cc.	»	0,097
48 heures après	180 cc.	»	0,043

L'animal est encore plus prostré que le premier ; il n'a pas mangé de 48 heures. Au flanc, il a un abcès du volume d'une mandarine. On l'incise et on recueille les globules blancs qu'on lave, qu'on met en suspension dans du NaCl à 7 ‰ et qu'on porte à la glacière.

Expérience V

Un chien du poids de 6 kilos est saigné à blanc par ouverture de la carotide. On ouvre l'abdomen : on pose une canule sur le tronc de la veine porte et on injecte rapidement de l'eau salée physiologique jusqu'à ce qu'elle sorte par les sus-hépatiques, de façon à pratiquer le lavage de l'organe. On place ensuite une pince sur ce vaisseau et on injecte rapidement une partie de la solution de NaCl tenant en suspension les globules blancs provenant de l'abcès. Le foie se distend considérablement et devient turgescent. On porte à l'étuve à air humide à 37° pendant 20 minutes. On enlève la pince des sus-hépatiques et par la veine porte on pousse un jet de NaCl pour chasser le contenu du foie.

On recherche sur le résidu la réaction de la murexide ; elle est négative.

Expérience VI

Dans les mêmes conditions que précédemment on introduit dans le foie une solution de nucléine dissoute dans une solution de soude à 1 pour 1000.

Réaction de la murexide négative.

CONCLUSIONS

De l'ensemble de nos expériences, il ressort :

1° Qu'une partie de l'acide urique éliminé provient bien réellement d'une incomplète désassimilation des substances albuminoïdes.

Il y a, en effet, un rapport constant entre l'élimination de ce corps et de l'urée : une diminution de l'urée s'accompagne d'une augmentation correspondante de l'acide urique ; une diminution de l'acide urique s'accompagne d'une augmentation de l'urée excrétée. Ce fait ressort des recherches faites dans diverses affections s'accompagnant d'hyperazoturie et d'hypoazoturie.

2° Une autre partie de cet acide urique provient de la destruction des tissus riches en nucléine. Cette partie doit être minime, et nos expériences ne nous ont pas permis de la mettre en relief.

BIBLIOGRAPHIE

Albanese. — Sur la formation de la troisième méthylxanthine à partir de la caféine dans l'organisme animal (Deutsch. Chem. Gesell., t. XXXII, p. 2280).

Ascoli. — Ueber die Stellung der Leber im Nucleinstoffwechsel, (Pflüger's Arch. f. die Gesell. Phys, 1898, Bd. LXXII, p. 340).

Balke. — Sur les dérivés xanthiques (Journal pract. Chem., t. XLVII, p. 587; Bull. Soc. Ch., t. XII, p. 391).

Berthelot et André. — Contribution à l'histoire de la décomposition des amides par l'eau et les acides étendus (B. S., t. XLVII, p. 845).

Bondrynski et Gottlieb. — Sur une méthylxanthine, produit de transformation de la théobromine et de la caféine (Deuts. Ch. Ges., t. XXVIII, p. 1113).

Bouchard. — Maladies par ralentissement de la nutrition (Paris, Traité de pathologie générale, t. III).

Chassevant et Richet. — Des ferments solubles uropoïétiques du foie (C. R. Soc. biol., 1897, t. XLIX, p. 743).

Genevoix. — Essai sur les variations de l'urée et de l'acide urique dans les maladies du foie.

Horbaczewski. — Recherches sur la formation de l'acide urique chez les mammifères (Mon. f. Chem., t. X, p. 624).

— Nouvelles recherches synthétiques sur la constitution de l'acide urique. Remarques sur la formation de cet acide dans l'organisme animal (Mon. f. Ch, t. VIII, p. 548).

— Recherches sur la formation de l'acide urique et des bases xanthiques (Mon. f. Chem., t. XII, p. 221).

Horbaczewski et Kanera. — Influence de la glycérine, du sucre et de la graisse, sur l'élimination de l'acide urique chez l'homme (Mon. f. Chem., t. VII, p. 105).

Jolles. — Formation d'urée par oxydation des matières azotées d'origine physiologique (D. Chem. Gess., t. XXXIV, p. 3786).

Jones et Hipple. — Les nucléo-protéides des capsules surrénales (Amer. Journal of physiol., t. VII, p. 423).

Jones. — Ueber das Volkommen der Guanase in der Rindenmilz und ihr Iehlen in der Milz der Scheveines (Zeits. für phys. Chemie, vol. XLV, n°s 1 et 2).

Kauffmann. — Recherches sur le lieu de formation de l'urée dans l'organisme des animaux. Rôle prépondérant du foie dans cette formation (Arch. de phys. norm. et path., 1894, cinquième série, t. VI).

Kiouska. — Production de la goutte expérimentale chez la poule (Arch. für exper. Path. und Pharm., 1900).

Knieriem. — Beitrag zur kentniss der Bildung der Hamstoffs in organismus (Zeits. f. Biol., 1874, Bd. p. 236).

Kossel. — Zeits. für Phys. Chem , Bd V, suivants.

— Sur une nouvelle base extraite de l'organisme animal (Deuts. Ch. ges., t. XVIII, p. 79).

Kowalenski et Salaskin. — Sur la formation de l'acide urique dans le foie des animaux .(Zeits. phys. Chem , t. 33, p. 210).

Krüger (M). — Sur la transformation de la caféine dans l'organisme du chien (D. Chem. Ges., t. 82, p. 2818).

Krüger et Schmidt. — Sur la façon dont la théobromine, la paraxanthine et la methyl-3-xanthine se comportent dans l'organisme. (D. Chem. Ges., t. 32, p. 2677).

— La formation de l'acide urique, à partir des bases puriques libres. (Zeits. phys. Ch., t. 34, p. 549).

— De l'influence de la caféine et de la théobromine sur l'excrétion des corps puriques par l'urine (Zeits. für phys. Chem., t. 32, p. 104-110).

Krüger. — Sur la transformation de la caféine dans l'organisme du lapin. (D. Chem. Ges., t. 32, p. 3336).

Marès.— Sur l'origine de l'acide urique chez l'homme (Arch. slaves de biologie, 1887, 3, p. 207).

Martz.— Recherches expérimentales sur la physiologie du foie au moyen de circulations artificielles à travers le foie et le pancréas (Th. de Lyon, 1897-1898, n° 64).

Martin.— Réflexions sur les rapports de l'urée avec le foie (Thèse de Paris 1877).

Maly et Andreasch. — Recherches sur la caféine et la théobromine. Monat für Chem., t. 4, p. 369.

Matheros.— Origine de l'acide urique dans l'organisme. (New-York Med. Journ. Octobre 1896).

Miescher.— Deutsche Gesell. (Ch. t. 7, p. 376).

Minkowoski.— Ueber die Ursache der Milchsaüreausscheidung nach Lebereatupation. Arch. f. experm Path. und Pharm. 1893. (Bd. XXXI, 2 u, 3 Heft. 214.

Müller.— Excrétion d'acide urique à la suite d'absorption d'albumine végétale Centr. fur Phys. (Mars 1901).

Salomon.— Ueber die Wertheilung der Ammoniaksalzen un thienschen Organismus und über den Hort der Harnsloffbildung (Wirchows Arch. 1884. Bd. XCVII).

— Sur la formation des corps xanthiques avec les matières albuminoïdes. Lelhlj, (t. II, p. 574 et t. XII, p, 95).

Salaskin et Saleski.— Ueber der Einfluss der Leberextirpation aus dem Cloff wechsel Bein Hunden (Zeits f. phys. Chem. 1900, Bd. XXIX.

Sœtbeer. Ib.— Destinée de l'acide urique introduit dans l'organisme humain. (Zeits f. phys. Heft., 35, p. 1-7.

Schittenhelm.— Ein weiterer Beitrag zur kenntniss der Ferments der nucleinstoff wechsels. (Zeits f. phys. Chem. XLV, n° 1 et 2, p. 121.

— Uber das uricolytische Ferment. (Zeits. fur phys. Chem. XLV, n° 1 et 2, p. 161.)

Tarbouriech.— De la purine, thèse d'agrégation 1903-1904.

Umber.— Influence des aliments contenant de la nucléine sur la formation d'acide urique. (rif. medica, 12 février 1890).

VILLARET. — L'urine des goutteux. Thèse de Paris 1900.

VALENTI. — Sur la formation de l'acide urique. (Arch. ital. de biologie. Turin 1903, XXXIX-203.

WEINTRAUD. — Influence de la nucléine sur la nutrition et l'excrétion de l'acide urique. (Berlin Klin. Wochensch 1896.

WEISS. — Contribution à l'étude des conditions de la production de l'acide urique. (Zeits phys. chem , t. 25, p. 393, B. S. Ch., t. 22, p. 253.

WEISS. — Nouvelles recherches sur les conditions de formation de l'acide urique. (Zeits phys. Ch., t. 27, p. 216.

WIENER. — Sur la formation synthétique de l'acide urique dans l'organisme animal. (Beitr. Chem. Phys. u. Path., t. 2, p. 42.

ZABELIN. — Sur la transformation de l'acide urique dans l'économie. (Ann. der Ch. und. Pharm. 1863, suppl.)

Vu et approuvé :
Montpellier, le 15 décembre 1906.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 15 décembre 1906.
Le Recteur,
A. BENOIST.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!